



日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2001年 1月22日

出 願 番 号

Application Number:

特願2001-012881

[ ST.10/C ]:

[ JP2001-012881 ]

出 願 人

Applicant(s):

三共株式会社

2003年 6月 2日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3042278

【書類名】 特許願  
【整理番号】 2001005SA  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C07D471/04

【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

【氏名】 木村 富美夫

【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

【氏名】 中尾 彰

【特許出願人】

【識別番号】 000001856

【氏名又は名称】 三共株式会社

【代理人】

【識別番号】 100081400

【弁理士】

【氏名又は名称】 大野 彰夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100092716

【弁理士】

【氏名又は名称】 中田 ▲やす▼雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100096666

【弁理士】

【氏名又は名称】 室伏 良信

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010216

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9704937

【包括委任状番号】 9704935

【包括委任状番号】 9704936

【プルーフの要否】 要

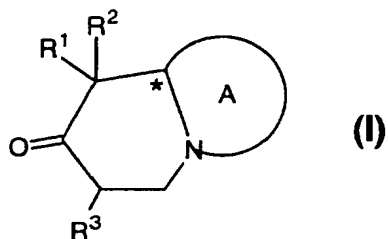
【書類名】 明細書

【発明の名称】 光学的に純粋な環状アミノケトン及びその製法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 実質的に下記の工程 A、工程 B、工程 C からなる、下記一般式 (I) を有する化合物の製造方法：

【化 1】



[式中、A は、4 乃至 7 員ヘテロサイクル環（該環は、飽和であるか不飽和であり；置換基群  $\alpha$ 、置換基群  $\beta$  及び置換基群  $\gamma$  から選択される 1 乃至 3 個の基で置換されていてよく；アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基又はヘテロシクリル基と縮環していてもよい。）を示し、

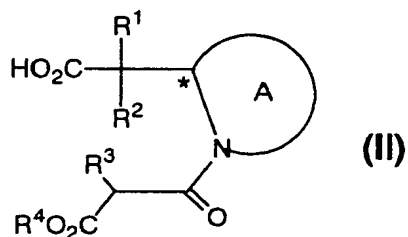
$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、又は置換基群  $\alpha$ 、置換基群  $\beta$  及び置換基群  $\gamma$  から任意に選択される 1 個の基を示し、

\* を付した炭素原子に基づく立体配置は、S 又は R を示す。]

<工程 A>

下記一般式 (II) を有する化合物又はその反応性誘導体；

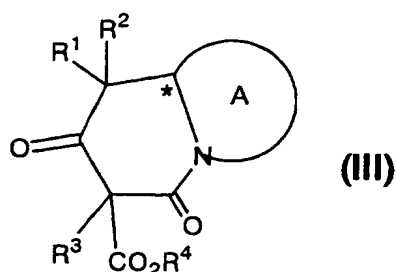
【化 2】



[式中、A、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は、前記と同意義を示し、 $R^4$  は、カルボキシ基の保護基を示し、\* を付した炭素原子に基づく立体配置は、一般式 (I) を有する化合物と同じ立体配置を示す。] を閉環させて、下記一般式 (III) を有す

る化合物を製造する工程；

【化 3】

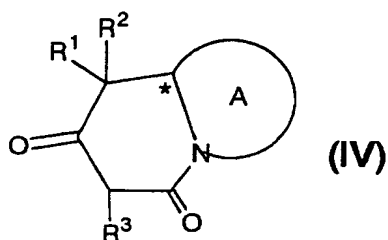


〔式中、A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記と同意義を示し、\*を付した炭素原子に基づく立体配置は、一般式（I）を有する化合物と同じ立体配置を示す。〕

<工程B>

一般式（III）を有する化合物の加水分解及び脱炭酸反応を行なって下記一般式（IV）を有する化合物を製造する工程；

【化 4】



〔式中、A、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、前記と同意義を示し、\*を付した炭素原子に基づく立体配置は、一般式（I）を有する化合物と同じ立体配置を示す。〕

<工程C>

一般式（IV）を有する化合物のアミド部分を還元することにより、一般式（I）を有する化合物を製造する工程。

〔置換基群 $\alpha$ 〕

水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、 $-NR^aR^b$ を有する基（式中、 $R^a$ 及び $R^b$ は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アラルキル基、又は低級アルキルスルホニル基を示すか、或いは、 $R^a$ 及び $R^b$ が結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテ

ロシクリル基を形成する。)

[置換基群  $\beta$ ]

低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アラルキル基、シクロアルキル基、置換基群  $\alpha$  から選択される基で置換された低級アルキル基、置換基群  $\alpha$  から選択される基で置換された低級アルケニル基、置換基群  $\alpha$  から選択される基で置換されたアルキニル基

[置換基群  $\gamma$ ]

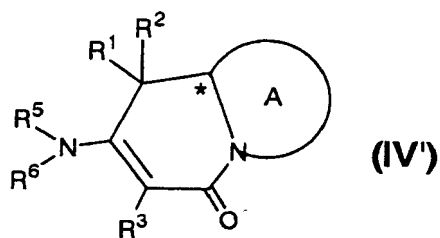
低級アルキレン基、低級アルキレンジオキシ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アリール基、置換基群  $\alpha$  及び置換基群  $\beta$  から選択される基で置換されたアリール基。

【請求項 2】 <工程 C> が、実質的に下記工程 C 1、工程 C 2 及び工程 C 3 からなる、請求項 1 に記載の方法：

<工程 C 1>

一般式 (IV) を有する化合物と、一般式： $R^5-NH-R^6$  [ $R^5$  及び  $R^6$  は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基を示すか、或いは、 $R^5$  及び  $R^6$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル基を形成する] を有する化合物とを反応させることにより、下記一般式 (IV') を有する化合物を製造する工程；

【化 5】

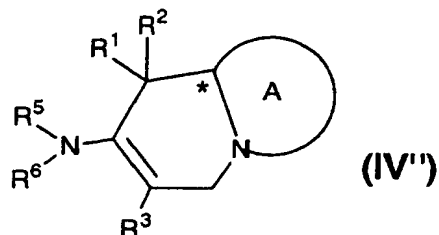


[式中、A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  は、前記と同意義を示し、\* を付した炭素原子に基づく立体配置は、一般式 (I) を有する化合物と同じ立体配置を示す。]

<工程 C 2>

一般式 (I V') を有する化合物のアミド部分を還元することにより、下記一般式 (I V'') を有する化合物を製造する工程；

【化 6】



[式中、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、前記と同意義を示し、\*を付した炭素原子に基づく立体配置は、一般式 (I) を有する化合物と同じ立体配置を示す。]

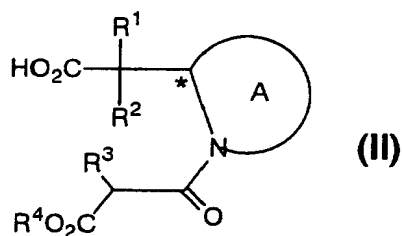
<工程 C 3>

一般式 (I V'') を有する化合物を加水分解することにより、一般式 (I) を有する化合物を製造する工程。

【請求項 3】

下記一般式 (I I) を有する化合物又はその反応性誘導体；

【化 7】



[式中、Aは、4乃至7員ヘテロサイクル環（該環は、飽和であるか不飽和であり；置換基群α、置換基群β及び置換基群γから選択される1乃至3個の基で置換されていてもよく；アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基又はヘテロシクリル基と縮環していてもよい。）を示し、

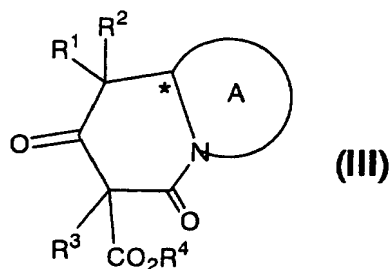
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、又は置換基群α、置換基群β及び置換基群γから任意に選択される1個の基を示し、R<sup>4</sup>は

、カルボキシ基の保護基を示し、

＊を付した炭素原子に基づく立体配置は、S又はRを示す。]

を閉環させることにより、下記一般式（I I I）を有する化合物；

【化 8】



[式中、A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記と同意義を示し、＊を付した炭素原子に基づく立体配置は、一般式（I I）を有する化合物と同じ立体配置を示す。]

を製造する方法。

〔置換基群 $\alpha$ 〕

水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、 $-NR^aR^b$ を有する基（式中、 $R^a$ 及び $R^b$ は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アラルキル基、又は低級アルキルスルホニル基を示すか、或いは、 $R^a$ 及び $R^b$ が結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル基を形成する。）

〔置換基群 $\beta$ 〕

低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アラルキル基、シクロアルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルケニル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換されたアルキニル基

〔置換基群 $\gamma$ 〕

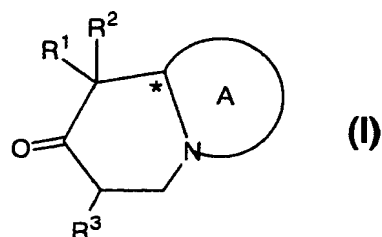
低級アルキレン基、低級アルキレンジオキシ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択さ



れる基で置換されたアリール基。

【請求項4】 下記一般式（I）を有する実質的に純粋な光学活性体。

【化9】



〔式中、Aは、4乃至7員ヘテロサイクル環（該環は、飽和であるか不飽和であり；置換基群 $\alpha$ 、置換基群 $\beta$ 及び置換基群 $\gamma$ から選択される1乃至3個の基で置換されていてもよく；アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基又はヘテロシクリル基と縮環していてもよい。）を示し、

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、又は置換基群 $\alpha$ 、置換基群 $\beta$ 及び置換基群 $\gamma$ から任意に選択される1個の基を示し、

\*を付した炭素原子に基づく立体配置は、S又はRを示す。〕

〔置換基群 $\alpha$ 〕

水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、 $-NR^aR^b$ を有する基（式中、 $R^a$ 及び $R^b$ は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アラルキル基、又は低級アルキルスルホニル基を示すか、或いは、 $R^a$ 及び $R^b$ が結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル基を形成する。）

〔置換基群 $\beta$ 〕

低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アラルキル基、シクロアルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルケニル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換されたアルキニル基

〔置換基群 $\gamma$ 〕

低級アルキレン基、低級アルキレンジオキシ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品の製造に有用な光学活性環状アミノケトン及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

環状アミノケトンとしては、WO 00/00490の「Preparation 15」において7-オクタヒドロインドリジノンのラセミ体が開示されている。同先行技術の「Preparation 16」においてはこれを塩にして、光学活性体の純度を改善することが試みられているが、得られた化合物の光学純度は約30%にとどまっている。

【0003】

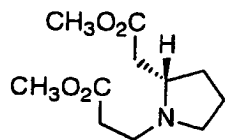
特開平7-206863においては、N-エトキシカルボニルアセチルピロリジン-2-アセテートを出発原料として用いた、オクタヒドロインドリジン-5, 7-ジオンの合成が開示されているが、光学異性については言及していない。

【0004】

また、Justin R. Harrison et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 3623-3631(1999)においては、(2S)-メチル 3-[2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ピロリジノ]プロピオン酸(下記構造式)を原料として用いた、7-オクタヒドロインドリジノンの合成が試みられているが、得られた化合物の光学純度は90% ee程度である。

【0005】

【化 1 0】



【0 0 0 6】

【発明が解決しようとする課題】

本発明者らは、光学純度の高い環状アミノケトン得るために、長年に亘り鋭意研究を行なった結果、出発原料としてモノエステル誘導体を用いることにより、光学的に純粋な環状アミノケトンを合成することができることを見出し、本発明を完成した。

【0 0 0 7】

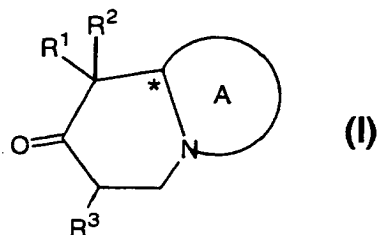
【課題を解決するための手段】

本発明は、

(1) 実質的に下記の工程A、工程B、工程Cからなる、下記一般式(I)を有する化合物の製造方法に関する：

【0 0 0 8】

【化 1 1】



【0 0 0 9】

[式中、Aは、4乃至7員ヘテロサイクル環（該環は、飽和であるか不飽和であり；置換基群 $\alpha$ 、置換基群 $\beta$ 及び置換基群 $\gamma$ から選択される1乃至3個の基で置換されていてもよく；アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基又はヘテロシクリル基と縮環していてもよい。）を示し、

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、又は置換基群 $\alpha$ 、置換基群 $\beta$ 及び置換基群 $\gamma$ から任意に選択される1個の基を示し、

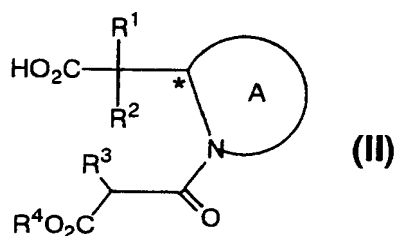
\*を付した炭素原子に基づく立体配置は、S又はRを示す。]

<工程A>

下記一般式(II)を有する化合物又はその反応性誘導体；

【0010】

【化12】

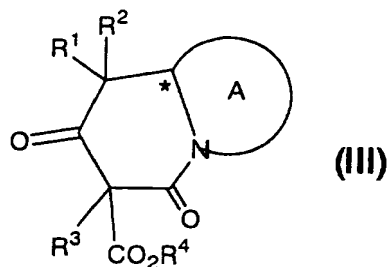


【0011】

[式中、A、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、前記と同意義を示し、 $R^4$ は、カルボキシル基の保護基を示し、\*を付した炭素原子に基づく立体配置は、一般式(I)を有する化合物と同じ立体配置を示す。]を閉環させて、下記一般式(III)を有する化合物を製造する工程；

【0012】

【化13】



【0013】

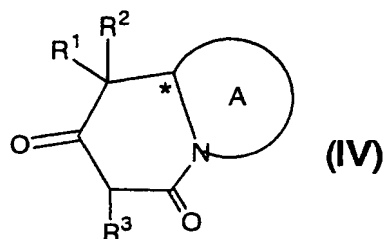
[式中、A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記と同意義を示し、\*を付した炭素原子に基づく立体配置は、一般式(I)を有する化合物と同じ立体配置を示す。]

<工程B>

一般式 (III) を有する化合物の加水分解及び脱炭酸反応を行なって下記一般式 (IV) を有する化合物を製造する工程；

【0014】

【化14】



【0015】

[式中、A、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、前記と同意義を示し、\*を付した炭素原子に基づく立体配置は、一般式 (I) を有する化合物と同じ立体配置を示す。]

<工程C>

一般式 (IV) を有する化合物のアミド部分を還元することにより、一般式 (I) を有する化合物を製造する工程。

[置換基群 $\alpha$ ]

水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、 $-NR^aR^b$ を有する基（式中、 $R^a$ 及び $R^b$ は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アラルキル基、又は低級アルキルスルホニル基を示すか、或いは、 $R^a$ 及び $R^b$ が結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル基を形成する。）

[置換基群 $\beta$ ]

低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アラルキル基、シクロアルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルケニル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換されたアルキニル基

[置換基群 $\gamma$ ]

低級アルキレン基、低級アルキレンジオキシ基、低級アルキルスルフィニル基、

低級アルキルスルホニル基、アリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基。

上記方法において、好適な方法としては、

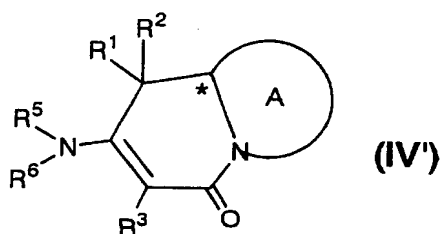
(2) <工程C>が、実質的に下記工程C1、工程C2及び工程C3からなる、請求項1に記載の方法を挙げることができる：

<工程C1>

一般式(IV)を有する化合物と、一般式： $R^5-NH-R^6$  [ $R^5$ 及び $R^6$ は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基を示すか、或いは、 $R^5$ 及び $R^6$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル基を形成する]を有する化合物とを反応させることにより、下記一般式(IV')を有する化合物を製造する工程；

【0016】

【化15】



【0017】

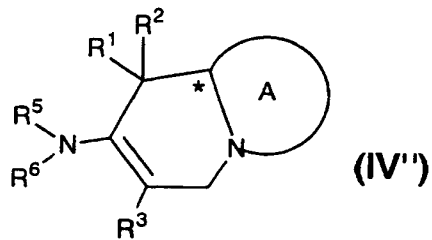
[式中、A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ は、前記と同意義を示し、\*を付した炭素原子に基づく立体配置は、一般式(I)を有する化合物と同じ立体配置を示す。]

<工程C2>

一般式(IV')を有する化合物のアミド部分を還元することにより、下記一般式(IV'')を有する化合物を製造する工程；

【0018】

【化 16】



【0019】

[式中、A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ は、前記と同意義を示し、\*を付した炭素原子に基づく立体配置は、一般式(I)を有する化合物と同じ立体配置を示す。]

&lt;工程C3&gt;

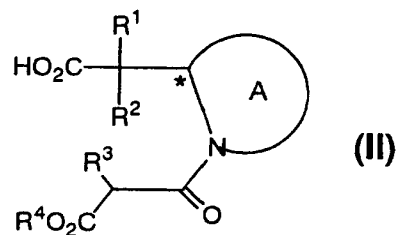
一般式(IV')を有する化合物を加水分解することにより、一般式(I)を有する化合物を製造する工程。

また、本発明の他の目的は、

(3) 下記一般式(II)を有する化合物又はその反応性誘導体；

【0020】

【化 17】



【0021】

[式中、Aは、4乃至7員ヘテロサイクル環（該環は、飽和であるか不飽和であり；置換基群 $\alpha$ 、置換基群 $\beta$ 及び置換基群 $\gamma$ から選択される1乃至3個の基で置換されていてよく；アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基又はヘテロシクリル基と縮環していてもよい。）を示し、

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、又は置換基

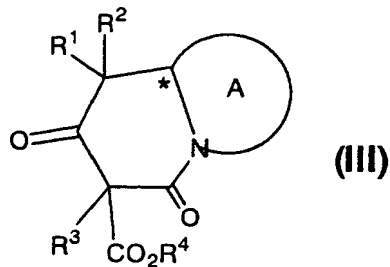
群 $\alpha$ 、置換基群 $\beta$ 及び置換基群 $\gamma$ から任意に選択される1個の基を示し、 $R^4$ は、カルボキシ基の保護基を示し、

\*を付した炭素原子に基づく立体配置は、S又はRを示す。]

を閉環させることにより、下記一般式(III)を有する化合物；

【0022】

【化18】



【0023】

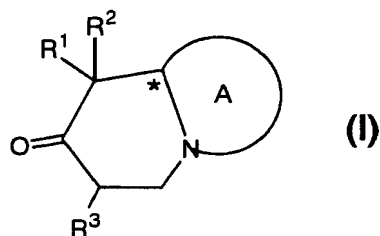
[式中、A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記と同意義を示し、\*を付した炭素原子に基づく立体配置は、一般式(I)を有する化合物と同じ立体配置を示す。]

を製造する方法、及び、

(4) 下記一般式(I)を有する実質的に純粋な光学活性体；

【0024】

【化19】



【0025】

[式中、Aは、4乃至7員ヘテロサイクル環（該環は、飽和であるか不飽和であり；置換基群 $\alpha$ 、置換基群 $\beta$ 及び置換基群 $\gamma$ から選択される1乃至3個の基で置換されていてもよく；アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基又はヘ



テロシクリル基と縮環していてもよい。)を示し、

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、又は置換基群 $\alpha$ 、置換基群 $\beta$ 及び置換基群 $\gamma$ から任意に選択される1個の基を示し、

\*を付した炭素原子に基づく立体配置は、S又はRを示す。]

を提供することにある。

[置換基群 $\alpha$ ]

水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、 $-NR^aR^b$ を有する基(式中、 $R^a$ 及び $R^b$ は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アラルキル基、又は低級アルキルスルホニル基を示すか、或いは、 $R^a$ 及び $R^b$ が結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル基を形成する。)

[置換基群 $\beta$ ]

低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アラルキル基、シクロアルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルケニル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換されたアルキニル基

[置換基群 $\gamma$ ]

低級アルキレン基、低級アルキレンジオキシ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基。

本発明において、

一般式(I)、(II)、(III)、(IV)、(IV')及び(IV'')の環式基Aの定義における、「4乃至7員ヘテロサイクル環」とは、炭素原子、窒素原子、酸素原子、硫黄原子、基 $>SO$ 及び基 $>SO_2$ からなる群より選択される4乃至7個の原子又は基からなる4乃至7員ヘテロサイクル環を意味し、少なくとも1個の窒素原子を含有する4乃至7員のヘテロサイクル環(即ち、飽和ヘテロサイクル環又は不飽和ヘテロサイクル環)を示す。好適には、1個の窒

素原子を含有し、更に窒素原子、酸素原子、硫黄原子、基 $>SO$ 及び基 $>SO_2$ からなる群より選択される1個の原子又は基を含有していてもよい5又は6員ヘテロサイクル環を示し、更に好適には、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、オキサゾリジン、チアゾリジン、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンであり、特に好適には、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリンであり、最適には、ピロリジン、ピロリンである。

## 【0026】

上記「ヘテロサイクル環」は、置換基群 $\alpha$ 、置換基群 $\beta$ 及び置換基群 $\gamma$ から選択される1乃至3個の基で置換されていてもよく、

更に、後述する「アリール基」、「ヘテロアリール基」、「シクロアルキル基」又は「ヘテロシクリル基」と縮環していてもよく、そのような環としては、例えば、テトラヒドロキノリン、オクタヒドロキノリン、デカヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、オクタヒドロイソキノリン、デカヒドロイソキノリン、インドリン、オクタヒドロインドール、イソインドリン、オクタヒドロイソインドールのような基を挙げることができる。

[ここに、

「アリール基」とは、例えば、フェニル、ナフチル、フェナンスリル、アントラセニルのような炭素数6乃至14個のアリール基を示し、好適には、フェニル又はナフチルであり、最適にはフェニルである。

「ヘテロアリール基」とは、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような、硫黄原子、酸素原子及び／又は窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリール基を示し、好適には、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような、1若しくは2個の硫黄原子、酸素原子及び／又は窒素原子を含む5乃至6員ヘテロアリール基であり、更に好適には、フリル、チエニル、ピリジル又

はピリミジニルである。

「シクロアルキル基」とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルのような炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基を示し、好適には、炭素数 3 乃至 6 個のシクロアルキル基である。

「ヘテロシクリル基」とは、1 乃至 3 個の硫黄原子、酸素原子及び／又は窒素原子を有する 4 乃至 7 員のヘテロシクリル基を示し、好適には、1 若しくは 2 個の硫黄原子、酸素原子及び／又は窒素原子を含む 4 乃至 7 員ヘテロシクリル基を示す。更に好適には、窒素原子を 1 個含み、更に、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を 1 個含んでいてもよい 5 又は 6 員ヘテロシクリル基を示し、そのような基としては、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペリジルを挙げることができる。  
]

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  及び [置換基群  $\beta$ ] の定義における「低級アルキル基」；並びに、[置換基群  $\beta$ ] の定義における「置換基群  $\alpha$  から選択される基で置換された低級アルキル基」の「低級アルキル基」とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $s$ -ブチル、 $tert$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、 $n$ -ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルのような炭素数 1 乃至 6 個の直鎖若しくは分枝鎖アルキル基を示す。好適には、炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基であり、更に好適には、メチル、エチル又はプロピルであり、特に好適には、メチル又はエチルである。

【0027】

$R^a$ 、 $R^b$  及び [置換基群  $\beta$ ] の定義における「低級アルケニル基」；並びに、

〔置換基群 $\beta$ 〕の定義における「置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルケニル基」の低級アルケニル基とは、ビニル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-エチル-2-プロペニル、2-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、2-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルのような炭素数2乃至6個の直鎖若しくは分枝鎖アルケニル基を示す。好適には、炭素数2乃至4個のアルケニル基であり、更に好適には、炭素数2又は3個のアルケニル基である。

## 【0028】

$R^a$ 、 $R^b$ 及び〔置換基群 $\beta$ 〕の定義における「低級アルキニル基」；並びに、〔置換基群 $\beta$ 〕の定義における「置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキニル基」の低級アルキニル基とは、エチニル、2-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル、2-ブチニル、1-メチル-2-ブチニル、1-エチル-2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、1-エチル-3-ブチニル、2-ペンチニル、1-メチル-2-ペンチニル、3-ペンチニル、1-メチル-3-ペンチニル、2-メチル-3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-4-ペンチニル、2-メチル-4-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルのような炭素数2乃至6個の直鎖若しくは分枝鎖アルキニル基を示す。好適には、炭素数2乃至4個のアルキニル基であり、更に好適には、炭素数2又は3個のアルキニル基である。

## 【0029】

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び〔置換基群 $\beta$ 〕の定義における「アラルキル基」とは、前記「アリール基」が前記「低級アルキル基」に結合した基を示し、そのような基としては、例えば、ベンジル、インデニルメチル、フェナンスレニルメチル

、アントラセニルメチル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチル、ピペロニル、1-フェネチル、2-フェネチル、1-ナフチルエチル、2-ナフチルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルプロピル、2-ナフチルプロピル、3-ナフチルプロピル、1-フェニルブチル、2-フェニルブチル、3-フェニルブチル、4-フェニルブチル、1-ナフチルブチル、2-ナフチルブチル、3-ナフチルブチル、4-ナフチルブチル、1-フェニルペンチル、2-フェニルペンチル、3-フェニルペンチル、4-フェニルペンチル、5-フェニルペンチル、1-ナフチルペンチル、2-ナフチルペンチル、3-ナフチルペンチル、4-ナフチルペンチル、5-ナフチルペンチル、1-フェニルヘキシル、2-フェニルヘキシル、3-フェニルヘキシル、4-フェニルヘキシル、5-フェニルヘキシル、6-フェニルヘキシル、1-ナフチルヘキシル、2-ナフチルヘキシル、3-ナフチルヘキシル、4-ナフチルヘキシル、5-ナフチルヘキシル、6-ナフチルヘキシルを挙げることができる。これらのうち、ベンジル、フェナンスレニルメチル、アントラセニルメチル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、9-アンスリルメチル、ピペロニル、1-フェネチル、2-フェネチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、1-フェニルブチル、2-フェニルブチル、3-フェニルブチル及び4-フェニルブチルが好適である。

#### 【0030】

尚、当該「アラルキル基」のアリール部分は、前記「置換基群 $\alpha$ 」及び「置換基群 $\beta$ 」から選択される1乃至3個の基で置換されていてもよく、そのような置換されたアラルキル基としては、例えば、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-クロロベンジル、3-クロロベンジル、4-クロロベンジル、2-ブロモベンジル、3-ブロモベンジル、4-ブロモベンジル、3, 5-ジフルオロベンジル、2, 5-ジフルオロフェネチル、2, 6-ジフルオロベンジル、2, 4-ジフルオロフェネチル、3, 5-ジブロモベンジル、2, 5-ジブロモフェネチル、2, 6-ジクロロベンジル、2, 4-ジク

ロロフェネチル、2, 3, 6-トリフルオロベンジル、2, 3, 4-トリフルオ  
 ロフェネチル、3, 4, 5-トリフルオロベンジル、2, 5, 6-トリフルオロ  
 フェネチル、2, 4, 6-トリフルオロベンジル、2, 3, 6-トリブromoフェ  
 ネチル、2, 3, 4-トリブromoベンジル、3, 4, 5-トリブromoフェネチル  
 、2, 5, 6-トリクロロベンジル、2, 4, 6-トリクロロフェネチル、1-  
 フルオロ-2-ナフチルメチル、2-フルオロ-1-ナフチルエチル、3-フル  
 オロ-1-ナフチルメチル、1-クロロ-2-ナフチルエチル、2-クロロ-1-  
 -ナフチルメチル、3-ブromo-1-ナフチルエチル、3, 8-ジフルオロ-1-  
 -ナフチルメチル、2, 3-ジフルオロ-1-ナフチルエチル、4, 8-ジフル  
 オロ-1-ナフチルメチル、5, 6-ジフルオロ-1-ナフチルエチル、3, 8-  
 -ジクロロ-1-ナフチルメチル、2, 3-ジクロロ-1-ナフチルエチル、4  
 , 8-ジブromo-1-ナフチルメチル、5, 6-ジブromo-1-ナフチルエチル  
 、2, 3, 6-トリフルオロ-1-ナフチルメチル、2, 3, 4-トリフルオロ  
 -1-ナフチルエチル、3, 4, 5-トリフルオロ-1-ナフチルメチル、4,  
 5, 6-トリフルオロ-1-ナフチルエチル、2, 4, 8-トリフルオロ-1-  
 ナフチルメチル、ビス(2-フルオロフェニル)メチル、3-フルオロフェニル  
 フェニルメチル、ビス(4-フルオロフェニル)メチル、4-フルオロフェニル  
 フェニルメチル、ビス(2-クロロフェニル)メチル、ビス(3-クロロフェニ  
 ル)メチル、ビス(4-クロロフェニル)メチル、4-クロロフェニルフェニル  
 メチル、2-ブromoフェニルフェニルメチル、3-ブromoフェニルフェニルメ  
 チル、ビス(4-ブromoフェニル)メチル、ビス(3, 5-ジフルオロフェニル)  
 メチル、ビス(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル、ビス(2, 6-ジフルオ  
 ロフェニル)メチル、2, 4-ジフルオロフェニルフェニルメチル、ビス(3,  
 5-ジブromoフェニル)メチル、2, 5-ジブromoフェニルフェニルメチル、2  
 , 6-ジクロロフェニルフェニルメチル、ビス(2, 4-ジクロロフェニル)メ  
 チル、ビス(2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチルのようなハロゲン原子  
 で置換されたアラルキル基；2-トリフルオロメチルベンジル、3-トリフルオ  
 ロメチルフェネチル、4-トリフルオロメチルベンジル、2-トリクロロメチル  
 フェネチル、3-ジクロロメチルベンジル、4-トリクロロメチルフェネチル、

2-トリブロモメチルベンジル、3-ジブロモメチルフェネチル、4-ジブロモ  
 メチルベンジル、3, 5-ビストリフルオロメチルフェネチル、2, 5-ビスト  
 リフルオロメチルベンジル、2, 6-ビストリフルオロメチルフェネチル、2,  
 4-ビストリフルオロメチルベンジル、3, 5-ビストリブロモメチルフェネチ  
 ル、2, 5-ビスジブロモメチルベンジル、2, 6-ビスジクロロメチルメチル  
 フェネチル、2, 4-ビスジクロロメチルベンジル、2, 3, 6-トリストリフ  
 ルオロメチルフェネチル、2, 3, 4-トリストリフルオロメチルベンジル、3  
 , 4, 5-トリストリフルオロメチルフェネチル、2, 5, 6-トリストリフル  
 オロメチルベンジル、2, 4, 6-トリストリフルオロメチルフェネチル、2,  
 3, 6-トリストリブロモメチルベンジル、2, 3, 4-トリスジブロモメチル  
 フェネチル、3, 4, 5-トリストリブロモメチルベンジル、2, 5, 6-トリ  
 スジクロロメチルメチルフェネチル、2, 4, 6-トリスジクロロメチルベンジ  
 ル、1-トリフルオロメチル-2-ナフチルエチル、2-トリフルオロメチル-  
 1-ナフチルメチル、3-トリフルオロメチル-1-ナフチルエチル、1-トリ  
 クロロメチル-2-ナフチルメチル、2-ジクロロメチル-1-ナフチルエチル  
 、3-トリブロモメチル-1-ナフチルメチル、3, 8-ビストリフルオロメチ  
 ル-1-ナフチルエチル、2, 3-ビストリフルオロメチル-1-ナフチルメチ  
 ル、4, 8-ビストリフルオロメチル-1-ナフチルエチル、5, 6-ビストリ  
 フルオロメチル-1-ナフチルメチル、3, 8-ビストリクロロメチル-1-ナ  
 フチルエチル、2, 3-ビスジクロロメチル-1-ナフチルメチル、4, 8-ビ  
 スジブロモメチル-1-ナフチルエチル、5, 6-ビストリブロモメチル-1-  
 ナフチルメチル、2, 3, 6-トリストリフルオロメチル-1-ナフチルエチル  
 、2, 3, 4-トリストリフルオロメチル-1-ナフチルメチル、3, 4, 5-  
 トリストリフルオロメチル-1-ナフチルエチル、4, 5, 6-トリストリフル  
 オロメチル-1-ナフチルメチル、2, 4, 8-トリストリフルオロメチル-1-  
 ナフチルメチル、ビス(4-トリフルオロメチルフェニル)メチル、4-トリ  
 フルオロメチルフェニルフェニルメチル、ビス(2-トリクロロメチルフェニル  
 )メチル、ビス(3-トリクロロメチルフェニル)メチル、ビス(4-トリクロ  
 ロメチルフェニル)メチル、2-トリブロモメチルフェニルフェニルメチル、3

ートリブロモメチルフェニルフェニルメチル、ビス(4-トリブロモメチルフェニル)メチル、ビス(3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル)メチル、ビス(2, 5-ビストリフルオロメチルフェニル)メチル、ビス(2, 6-ビストリフルオロメチルフェニル)メチル、2, 4-ビストリフルオロメチルフェニルフェニルメチル、ビス(3, 5-ビストリブロモメチルフェニル)メチル、2, 5-ビストリブロモメチルフェニルフェニルメチル、2, 6-ビストリクロロメチルフェニルフェニルメチル、ビス(2, 4-ビストリクロロメチルフェニル)メチル、ビス(2, 3, 6-トリストリフルオロメチルフェニル)メチルのようなハロゲン低級アルキル基で置換されたアラルキル基; 2-メチルベンジル、3-メチルベンジル、4-メチルベンジル、2-メチルフェネチル、4-メチルフェネチル、2-エチルベンジル、3-プロピルフェネチル、4-エチルベンジル、2-ブチルフェネチル、3-ペンチルベンジル、4-ペンチルフェネチル、3, 5-ジメチルベンジル、2, 5-ジメチルフェネチル、2, 6-ジメチルベンジル、2, 4-ジメチルフェネチル、3, 5-ジブチルベンジル、2, 5-ジペンチルフェネチル、2, 6-ジプロピルベンジル、2, 4-ジプロピルフェネチル、2, 3, 6-トリメチルベンジル、2, 3, 4-トリメチルフェネチル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、2, 5, 6-トリメチルフェネチル、2, 3, 6-トリブチルフェネチル、2, 3, 4-トリペンチルベンジル、3, 4, 5-トリブチルフェネチル、2, 5, 6-トリプロピルベンジル、2, 4, 6-トリプロピルフェネチル、1-メチル-2-ナフチルメチル、2-メチル-1-ナフチルエチル、3-メチル-1-ナフチルメチル、1-エチル-2-ナフチルエチル、2-プロピル-1-ナフチルメチル、3-ブチル-1-ナフチルエチル、3, 8-ジメチル-1-ナフチルメチル、2, 3-ジメチル-1-ナフチルエチル、4, 8-ジメチル-1-ナフチルメチル、5, 6-ジメチル-1-ナフチルエチル、3, 8-ジエチル-1-ナフチルメチル、2, 3-ジプロピル-1-ナフチルメチル、4, 8-ジペンチル-1-ナフチルエチル、5, 6-ジブチル-1-ナフチルメチル、2, 3, 6-トリメチル-1-ナフチルメチル、2, 3, 4-トリメチル-1-ナフチルエチル、3, 4, 5-トリメチル-1-ナフチルメチル、4, 5, 6-トリメチル-1-ナフチル



メチル、2, 4, 8-トリメチル-1-ナフチルメチル、ビス(2-メチルフェニル)メチル、3-メチルフェニルフェニルメチル、ビス(4-メチルフェニル)メチル、4-メチルフェニルフェニルメチル、ビス(2-エチルフェニル)メチル、ビス(3-エチルフェニル)メチル、ビス(4-エチルフェニル)メチル、2-プロピルフェニルフェニルメチル、3-プロピルフェニルフェニルメチル、ビス(4-プロピルフェニル)メチル、ビス(3, 5-ジメチルフェニル)メチル、ビス(2, 5-ジメチルフェニル)メチル、ビス(2, 6-ジメチルフェニル)メチル、2, 4-ジメチルフェニルフェニルメチル、ビス(3, 5-ジプロピルフェニル)メチル、2, 5-ジプロピルフェニルフェニルメチル、2, 6-ジエチルフェニルフェニルメチル、ビス(2, 4-ジエチルフェニル)メチル、ビス(2, 3, 6-トリメチルフェニル)メチルのような低級アルキル基で置換されたアラルキル基; 2-メトキシベンジル、3-メトキシベンジル、4-メトキシベンジル、3-メトキシフェネチル、2-エトキシフェネチル、3-プロポキシベンジル、4-エトキシフェネチル、2-ブトキシベンジル、3-ペントキシフェネチル、4-ペントキシベンジル、3, 5-ジメトキシフェネチル、2, 5-ジメトキシベンジル、2, 6-ジメトキシフェネチル、2, 4-ジメトキシベンジル、3, 5-ジブトキシフェネチル、2, 5-ジペントキシベンジル、2, 6-ジプロポキシフェネチル、2, 4-ジプロポキシベンジル、2, 3, 6-トリメトキシフェネチル、2, 3, 4-トリメトキシベンジル、3, 4, 5-トリメトキシフェネチル、2, 5, 6-トリメトキシベンジル、2, 4, 6-トリメトキシフェネチル、2, 3, 6-トリブトキシベンジル、2, 3, 4-トリペントキシフェネチル、3, 4, 5-トリブトキシベンジル、2, 5, 6-トリプロポキシフェネチル、2, 4, 6-トリプロポキシベンジル、1-メトキシ-2-ナフチルメチル、2-メトキシ-1-ナフチルメチル、3-メトキシ-1-ナフチルエチル、1-エトキシ-2-ナフチルメチル、2-プロポキシ-1-ナフチルメチル、3-ブトキシ-1-ナフチルエチル、3, 8-ジメトキシ-1-ナフチルメチル、2, 3-ジメトキシ-1-ナフチルメチル、4, 8-ジメトキシ-1-ナフチルエチル、5, 6-ジメトキシ-1-ナフチルメチル、3, 8-ジエトキシ-1-ナフチルメチル、2, 3-ジプロポキシ-1-ナフチルエチル

、4, 8-ジペンチキシ-1-ナフチルメチル、5, 6-ジブトキシ-1-ナフチルメチル、2, 3, 6-トリメトキシ-1-ナフチルエチル、2, 3, 4-トリメトキシ-1-ナフチルメチル、3, 4, 5-トリメトキシ-1-ナフチルメチル、4, 5, 6-トリメトキシ-1-ナフチルエチル、2, 4, 8-トリメトキシ-1-ナフチルメチル、ビス(2-メトキシフェニル)メチル、3-メトキシフェニルフェニルメチル、ビス(4-メトキシフェニル)メチル、4-メトキシフェニルフェニルメチル、ビス(2-エトキシフェニル)メチル、ビス(3-エトキシフェニル)メチル、ビス(4-エトキシフェニル)メチル、2-プロポキシフェニルフェニルメチル、3-プロポキシフェニルフェニルメチル、ビス(4-プロポキシフェニル)メチル、ビス(3, 5-ジメトキシフェニル)メチル、ビス(2, 5-ジメトキシフェニル)メチル、ビス(2, 6-ジメトキシフェニル)メチル、2, 4-ジメトキシフェニルフェニルメチル、ビス(3, 5-ジプロポキシフェニル)メチル、2, 5-ジプロポキシフェニルフェニルメチル、2, 6-ジエトキシフェニルフェニルメチル、ビス(2, 4-ジエトキシフェニル)メチル、ビス(2, 3, 6-トリメトキシフェニル)メチルのような低級アルコキシ基で置換されたアラルキル基；及び2-アミノフェネチル、3-アミノベンジル、4-アミノフェネチル、3, 5-ジアミノベンジル、2, 5-ジアミノフェネチル、2, 6-ジアミノベンジル、2, 4-ジアミノフェネチル、2, 3, 6-トリアミノベンジル、2, 3, 4-トリアミノフェネチル、3, 4, 5-トリアミノベンジル、2, 5, 6-トリアミノフェネチル、2, 4, 6-トリアミノベンジル、1-アミノ-2-ナフチルメチル、2-アミノ-1-ナフチルエチル、3-アミノ-1-ナフチルメチル、3, 8-ジアミノ-1-ナフチルメチル、2, 3-ジアミノ-1-ナフチルエチル、4, 8-ジアミノ-1-ナフチルメチル、5, 6-ジアミノ-1-ナフチルメチル、2, 3, 6-トリアミノ-1-ナフチルエチル、2, 3, 4-トリアミノ-1-ナフチルメチル、3, 4, 5-トリアミノ-1-ナフチルメチル、4, 5, 6-トリアミノ-1-ナフチルエチル、2, 4, 8-トリアミノ-1-ナフチルメチル、ビス(2-アミノフェニル)メチル、3-アミノフェニルフェニルメチル、ビス(4-アミノフェニル)メチル、4-アミノフェニルフェニルメチル、ビス(3, 5-ジアミノフェニル)

ル) メチル、ビス (2, 5-ジアミノフェニル) メチル、ビス (2, 6-ジアミノフェニル) メチル、2, 4-ジアミノフェニルフェニルメチル、ビス (2, 3, 6-トリアミノフェニル) メチルのようなアミノ基で置換されたアラルキル基を挙げることができる。

## 【0031】

好適には、無置換のアラルキル基又はハロゲン原子、低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基で置換されたアラルキル基であり、更に好適には、無置換のアラルキル基又はハロゲン原子若しくは低級アルキル基で置換されたアラルキル基であり、最も好適には、無置換のアラルキル基である。

## 【0032】

$R^a$ 、 $R^b$  及び [置換基群  $\gamma$ ] の定義における「低級アルキルスルホニル基」とは、上記「低級アルキル」にスルホニル ( $-SO_2-$ ) が結合した基を示す。好適には、炭素数 1 乃至 4 個の直鎖若しくは分枝鎖アルキルスルホニル基であり、更に好適には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニルであり、特に好適には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルである。

## 【0033】

$R^a$  及び  $R^b$  が、それらが結合している窒素原子と一緒に形成するヘテロシクリル基；並びに、 $R^5$  及び  $R^6$  が、それらが結合している窒素原子と一緒に形成するヘテロシクリル基とは、窒素原子を 1 個含み、更に、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を 1 個含んでいてもよい 4 乃至 7 員ヘテロシクリル基を示し、そのような基としては、例えば、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピロリニル、1-イミダゾリジニル、1-イミダゾリニル、1-ピラゾリジニル、1-ピラゾリニル、3-オキサゾリジニル、3-チアゾリジニル、1-ピペリジニル、テトラヒドロピリジン-1-イル、ジヒドロピリジン-1-イル、1-ピペラジニル、4-モルホリニル、4-チオモルホリニル、1-ホモピペリジニル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクテン-8-イル、9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-9-イル、9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノネン-9-イルを挙げることができる。

## 【 0 0 3 4 】

尚、これらの基は、アリール基又はヘテロアリール基と縮環していてもよく、そのような基としては、例えば、テトラヒドロキノリン-1-イル、テトラヒドロイソキノリン-2-イルのような基を挙げることができる。

## 【 0 0 3 5 】

$R^5$ 及び $R^6$ が、それらが結合している窒素原子と一緒に形成するヘテロシクリル基は、好適には、窒素原子を1個含み、更に、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を1個含んでいてもよい5又は6員ヘテロシクリル基を示し、そのような基としては、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペリジニルを挙げることができ、特に好適には、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル又はチオモルホリニルを示す。

## 【 0 0 3 6 】

〔置換基群 $\alpha$ 〕の定義における「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げることができ、好適には、フッ素原子、塩素原子である。

## 【 0 0 3 7 】

〔置換基群 $\alpha$ 〕の定義における「低級アルコキシ基」とは、上記「低級アルキル基」に酸素原子が結合した基を示す。好適には、炭素数1乃至4個の直鎖若しくは分枝鎖アルコキシ基であり、更に好適には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシであり、特に好適には、メトキシ、エトキシ、プロポキシである。

## 【 0 0 3 8 】

〔置換基群 $\alpha$ 〕の定義における「ハロゲノ低級アルコキシ基」とは、上記「低級アルコキシ基」の1個若しくは2個以上の水素原子が上記「ハロゲン原子」で置換された基を示す。好適には、炭素数1乃至4個ハロゲノ低級アルコキシ基であり、更に好適には、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシであり、特に好適にはジフルオロメトキシである。

## 【 0 0 3 9 】

〔置換基群  $\alpha$ 〕の定義における「低級アルキルチオ基」とは、上記「低級アルキル基」に硫黄原子が結合した基を示す。好適には、炭素数 1 乃至 4 個の直鎖若しくは分枝鎖アルキルチオ基であり、更に好適には、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオであり、特に好適には、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオである。

## 【 0 0 4 0 】

〔置換基群  $\alpha$ 〕の定義における「ハロゲノ低級アルキルチオ基」とは、上記「低級アルキルチオ基」の 1 個若しくは 2 個以上の水素原子が上記「ハロゲン原子」で置換された基を示す。好適には、炭素数 1 乃至 4 個ハロゲノ低級アルキルチオ基であり、更に好適には、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、2, 2, 2-トリフルオロエチルチオである。

## 【 0 0 4 1 】

〔置換基群  $\beta$ 〕の定義における「シクロアルキル基」とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルのような炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基を示し、好適には、炭素数 3 乃至 6 個のシクロアルキル基である。

## 【 0 0 4 2 】

〔置換基群  $\gamma$ 〕の定義における「低級アルキレン基」とは、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、1, 1-ジメチルエチレン、ペンタメチレン、1, 1-ジメチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、1, 2-ジメチルトリメチレン、ヘキサメチレンのような炭素数 2 乃至 6 個の直鎖若しくは分枝鎖アルキレンである基を示す。好適には、炭素数 2 乃至 4 個の直鎖若しくは分枝鎖アルキレン基であり、更に好適には、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレンである。

## 【 0 0 4 3 】

〔置換基群  $\gamma$ 〕の定義における「低級アルキレンジオキシ基」とは、アルキレン部分が、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、

1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、1, 1-ジメチルエチレン、ペンタメチレン、1, 1-ジメチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、1, 2-ジメチルトリメチレン、ヘキサメチレンのような炭素数1乃至6個の直鎖若しくは分枝鎖アルキレンである基を示す。好適には、炭素数1乃至4個の直鎖若しくは分枝鎖アルキレンジオキシ基であり、更に好適には、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ、プロピレンジオキシ、テトラメチレンジオキシである。

## 【0044】

〔置換基群 $\gamma$ 〕の定義における「低級アルキルスルフィニル基」とは、上記「低級アルキル」にスルフィニル(—SO—)が結合した基を示す。好適には、炭素数1乃至4個の直鎖若しくは分枝鎖アルキルスルフィニル基であり、更に好適には、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニルであり、特に好適には、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニルである。

## 【0045】

〔置換基群 $\gamma$ 〕の定義における、「アリール基」、及び「置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基」の「アリール基」とは、例えば、フェニル、ナフチル、フェナンスリル、アントラセニルのような炭素数6乃至14個のアリール基を示し、好適には、フェニル又はナフチルであり、最適にはフェニルである。

## 【0046】

尚、上記「アリール基」は、炭素数3乃至10個のシクロアルキル基と縮環していてもよく、そのような基としては、例えば、5-インダニルなどを挙げることができる。

## 【0047】

〔置換基群 $\gamma$ 〕の定義における「置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基」は、好適には、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される1乃至4個の基で置換されたアリール基を示し、更に好適には、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される1乃至3個の基で置換されたアリール基である。

好適な例としては、4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,4,5-トリフルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、3-ジフルオロメトキシフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、3-トリフルオロメチルフェニルのような基を挙げることができる。

「置換基群 $\alpha$ 」として定義された基のうち、好適な基の集合は「置換基群 $\alpha^1$ 」であり、これは、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルコキシ基及び $\text{-NR}^a\text{R}^b$ を有する基（式中、 $\text{R}^a$ 及び $\text{R}^b$ の一方は水素原子又は低級アルキル基を示し、他方は水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基を示す。）からなる。

## 【 0 0 4 8 】

「置換基群 $\beta$ 」として定義された基のうち、好適な基の集合は、「置換基群 $\beta^1$ 」であり、これは、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ（低級アルキル）アミノ低級アルキル基、及びアラルキルアミノ低級アルキル基からなる。

## 【 0 0 4 9 】

「置換基群 $\beta^1$ 」の定義における「ハロゲノ低級アルキル基」とは、前記「低級アルキル基」の1個若しくは2個以上の水素原子が前記「ハロゲン原子」で置換された基を示す。好適には炭素数1乃至4個のハロゲノアルキル基であり、更に好適には、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブromoメチル、フルオロメチル、2,2,2-トリクロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-ブromoエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2,2-ジブromoエチルであり、より更に好適には、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチルであり、最も好適には、トリフルオロメチルである。

## 【 0 0 5 0 】

「置換基群 $\beta^1$ 」の定義における「ヒドロキシ低級アルキル基」とは、前記「

低級アルキル基」の1個若しくは2個以上の水素原子が前記「水酸基」で置換された基を示す。好適には炭素数1乃至4個のヒドロキシアルキル基であり、更に好適には、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピルである。

# 【0051】

「置換基群 $\beta^1$ 」の定義における「アミノ低級アルキル基」、「低級アルキルアミノ低級アルキル基」、「ジ（低級アルキル）アミノ低級アルキルアミノ基」及び「アラルキルアミノ低級アルキル基」とは、前記「低級アルキル基」の1個若しくは2個以上の水素原子が「置換基群 $\alpha^1$ 」の定義における $-NR^aR^b$ を有する基（式中、 $R^a$ 及び $R^b$ の一方は水素原子又は低級アルキル基を示し、他方は水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基を示す。）で置換された基を示す。好適には、アルキル部分が炭素数1乃至4個のアルキルである基であり、更に好適には、アミノメチル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、メチルアミノメチル、2-（メチルアミノ）エチル、3-（メチルアミノ）プロピル、エチルアミノメチル、2-（エチルアミノ）エチル、3-（エチルアミノ）プロピル、ジメチルアミノメチル、2-（ジメチルアミノ）エチル、3-（ジメチルアミノ）プロピル、ジエチルアミノメチル、2-（ジエチルアミノ）エチル、3-（ジエチルアミノ）プロピル、ベンジルアミノメチル、2-（ベンジルアミノ）エチル、3-（ベンジルアミノ）プロピルである。

$R^4$ の定義における「カルボキシル基の保護基」とは、有機合成において通常用いられるカルボキシル基の保護基を意味し、そのような基としては、好適には、前記「低級アルキル基」、前記「アラルキル基」等を挙げることができる。

一般式（I I）を有する化合物の「反応性誘導体」とは、酸ハロゲン化物、混合酸無水物、活性エステル、活性アミドなどを挙げることができる。

「実質的に純粋な光学活性体」とは、光学純度が約99% ee乃至100% eeである化合物を意味する。



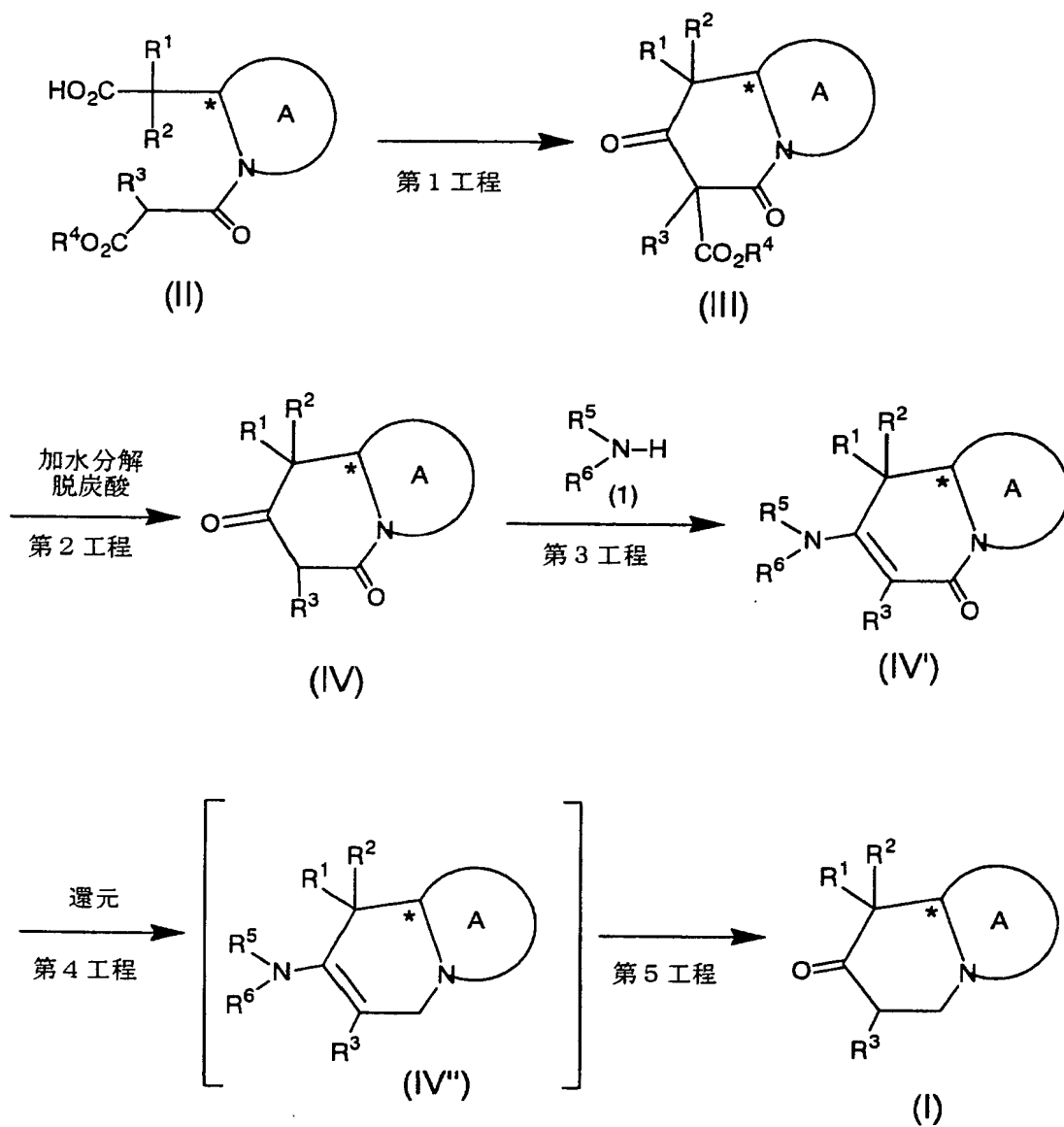
【0052】

【発明の実施の形態】

本発明の「方法」及び「実質的に純粋な光学活性体」は以下に示すように実施される。

【0053】

【化20】



【0054】

(式中、A、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 及び $\text{R}^6$ は、前記と同意義を示し、

\* を付した炭素原子に基づく立体配置は、S 又は R を示す。

【 0 0 5 5 】

尚、上記スキームにおいて、一般式 (I I) を有する化合物が S 配置である場合は、一般式 (I)、(I I I)、(I V)、(I V') 及び (I V'') を有する化合物の立体配置はいずれも S 配置であり、

一般式 (I I) を有する化合物が R 配置である場合は、一般式 (I)、(I I I)、(I V)、(I V') 及び (I V'') を有する化合物の立体配置はいずれも R 配置である。) )

第 1 工程はアミドモノエステル化合物 (I I) のカルボキシル基と活性メチレン基とを分子内で縮合させて閉環し、ケトラクタムエステル化合物 (I I I) を製造する工程である。本工程においては、化合物 (I I) をそのまま用いるか、化合物 (I I) を反応性誘導体に変換して用いられる。

(a) 化合物 (I I) をそのまま用いる場合、反応は、溶媒中、縮合剤の存在下、塩基の存在下若しくは非存在下に行なわれる。

【 0 0 5 6 】

使用される溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、s-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノールのようなアルコール類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドのような非プロトン性極性溶媒；アセトニトリルのようなニトリル類；酢酸メチル、酢酸エチルのようなエステル類；水；又はそれらの混合溶媒を挙げることができる。

【 0 0 5 7 】

縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、又はN, N'-カルボニルジイミダゾールなどを挙げることができる。

【 0 0 5 8 】

使用される塩基としては、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキ

シド、カリウム-*t*-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；水素化ナトリウム、水素化リチウムのようなアルカリ金属水素化物；水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、ピコリン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセンのようなアミン類を挙げることができ、これらのうち、アミン類が好適である。

## 【0059】

反応温度は、通常、-20℃乃至150℃で行なわれるが、好適には0℃乃至100℃である。反応時間は、通常、10分間乃至48時間であり、好適には30分間乃至12時間である。

(b) 化合物(II)を反応性誘導体とし、これを用いる場合、反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、混合酸無水物、活性エステル、活性アミドなどを挙げることができる。

## 【0060】

酸ハロゲン化物は、化合物(II)とハロゲン化剤(例えば、チオニルクロリド、オキサリルクロリドなど)とを反応させることによって得ることができ；混合酸無水物は、化合物(II)と酸ハロゲン化物(例えば、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチルなど)とを反応させることによって得ることができ；活性エステルは、化合物(II)とヒドロキシ化合物(例えば、*N*-ヒドロキシコハク酸イミド、*N*-ヒドロキシフタル酸イミドなど)とを(a)で述べた「縮合剤」の存在下に反応させることによって得ることができ；「活性アミド」(例えば、Weinreb amide)は、化合物(II)と*N*-低級アルコキシ-*N*-低級アルキルヒドロキシアミン(例えば、*N*-メトキシ-*N*-メチルヒドロキシアミンなど)とを(a)で述べた「縮合剤」の存在下に反応させることによって得ることができる。いずれも、通常の有機合成化学において汎用される反応条件を適用して実施される。

## 【0061】

当該反応性誘導体の閉環反応は、通常、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下に行なわれる。

## 【 0 0 6 2 】

溶媒、縮合剤及び塩基としては、(a)に記載した溶媒、縮合剤及び塩基を使用することができる。

## 【 0 0 6 3 】

反応温度は、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ で行なわれるが、好適には $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常、10分間乃至48時間であり、好適には30分間乃至12時間である。

第2工程は、化合物(III)について、加水分解及び脱炭酸反応を行なって、ケトラクタム化合物(IV)を製造する工程であり、反応は、通常、溶媒の存在下もしくは非存在下、酸又は塩基の存在下若しくは非存在下に実施される。

## 【 0 0 6 4 】

溶媒としては、水、又は水と有機溶媒（例えば、ペンタン、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、s-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノールのようなアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドのような非プロトン性極性溶媒；アセトニトリルのようなニトリル類；酢酸メチル、酢酸エチルのようなエステル類）の混合溶媒を挙げることができる。

## 【 0 0 6 5 】

使用される酸としては、通常の加水分解反応において酸として用いられるものであれば特に限定はなく、例えば、塩酸、硫酸、リン酸などの鉱酸類；ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸のようなカルボン酸類；メタンスルホン酸、エタンスルホン酸のようなスルホン酸類を上げることができる。尚、本反応は酸を加えることにより進行が促進される。

## 【 0 0 6 6 】

使用される塩基としては、通常の加水分解反応において塩基として用いられるものであれば特に限定はなく、例えば、水素化ナトリウム、水素化リチウムのようなアルカリ金属水素化物；水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、ピコリン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセンのようなアミン類を挙げることができる。

## 【 0 0 6 7 】

反応温度は、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ で行なわれるが、好適には $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常、10分間乃至48時間であり、好適には30分間乃至12時間である。

第3工程は、ケトラクタム化合物（I V）と2級アミン化合物（1）とを反応させて、環状エナミノラクタム化合物（I V'）を製造する工程である。本工程においては、有機合成反応の分野で汎用されるエナミン合成法を採用することができ、例えば、G.Stork et al., J. Am. Chem. Soc., 85, 207(1963)に記載されている方法に従って実施され、例えば、以下のように実施される。

## 【 0 0 6 8 】

反応は、通常、溶媒中、酸の存在下若しくは非存在下に実施される。

## 【 0 0 6 9 】

使用される溶媒としては、ペンタン、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、s-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノールのようなアルコール類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドのような非プロトン性極性溶媒；アセトニトリルのようなニトリル類；酢酸メチル、酢酸エチルのようなエステル類を挙げることができる。

## 【 0 0 7 0 】

使用される酸としては、塩化水素、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、磷酸のような無機酸；及び酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸を挙げることができ、好適には、硫酸、塩化水素又はパラトルエンスルホン酸が用いられる。

## 【 0 0 7 1 】

本工程において、モレキュラーシーブを添加したり、水分離装置（例えば、Dean Staak Water Separator : Aldrich社製）を用いて生成する水を除去することにより、反応を効率的に実施することができる。

## 【 0 0 7 2 】

反応温度は、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ で行なわれるが、好適には $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常、10分間乃至48時間であり、好適には30分間乃至12時間である。

第4工程は、環状エナミノラクタム化合物（I V'）を還元して環状エナミン化合物（I V' '）を製造する工程である。本工程においては、有機合成の分野で汎用されるアミドからアミンを生成する還元反応を採用することができ、S. Cortes et al., J. Org. Chem., 48, 2246(1983); Y. Tsuda et al., Synthesis, 652(1977); H.C. Brown et al., J. Am. Chem. Soc., 86, 3566(1964) 及び R.J. Sundberg et al., J. Org. Chem., 46, 3730(1981) に記載されている方法に従って実施され、例えば、以下のように実施される。

## 【 0 0 7 3 】

本反応は、通常、溶媒中、還元剤の存在下に行なわれる。

## 【 0 0 7 4 】

使用される還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムのような水素化ホウ素アルカリ金属、水素化アルミニウムリチウム、水素化リチウムトリエトキシドアルミニウムのような水素化アルミニウム化合物の

ようなヒドリド試薬；塩化アルミニウム、四塩化錫、四塩化チタンのようなルイス酸と前記「ヒドリド試薬」の組合せ；及びジボランのようなホウ素化合物を挙げることができる。

## 【0075】

溶媒としては、非極性溶媒を用いることができ、好適には、ペンタン、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類が用いられる。

## 【0076】

反応温度は、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ で行なわれるが、好適には $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常、10分間乃至48時間であり、好適には30分間乃至12時間である。

第5工程は、環状エナミン化合物（ $\text{IV}'$ ）を加水分解することにより環状アミノケトン化合物（ $\text{I}$ ）を製造する工程であり、環状エナミン化合物（ $\text{IV}'$ ）を、溶媒の存在下もしくは非存在下、酸又は塩基の存在下若しくは非存在下に、水に接触させることにより反応が実施される。

## 【0077】

溶媒としては、水、又は水と有機溶媒（例えば、ペンタン、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、*s*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノールのようなアルコール類；*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドのような非プロトン性極性溶媒；アセトニトリルのようなニトリル類；酢酸メチル、酢酸エチルのようなエステル類）の混合溶媒を挙げることができる。

## 【 0 0 7 8 】

使用される酸としては、通常の加水分解反応において酸として用いられるものであれば特に限定はなく、例えば、塩酸、硫酸、リン酸などの鉱酸類；ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸のようなカルボン酸類；メタンスルホン酸、エタンスルホン酸のようなスルホン酸類を上げることができる。尚、本反応は酸を加えることにより進行が促進される。

## 【 0 0 7 9 】

使用される塩基としては、通常の加水分解反応において塩基として用いられるものであれば特に限定はなく、例えば、水素化ナトリウム、水素化リチウムのようなアルカリ金属水素化物；水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、ピコリン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセンのようなアミン類を挙げることができる。

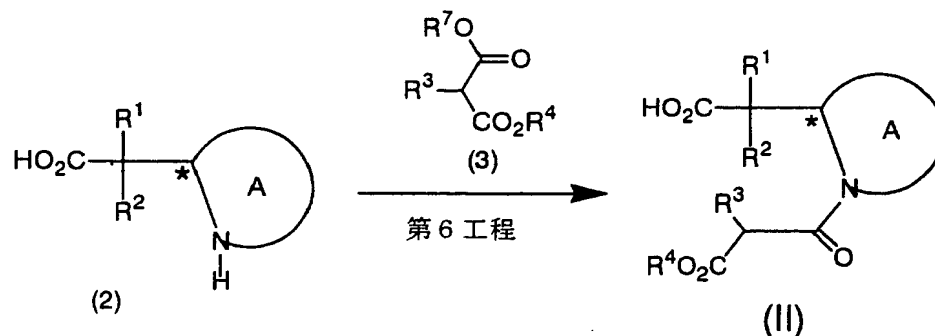
## 【 0 0 8 0 】

反応温度は、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ で行なわれるが、好適には $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常、10分間乃至48時間であり、好適には30分間乃至12時間である。

上記において出発原料となる化合物 (I I) は、例えば下記の方法により製造することができる。

## 【 0 0 8 1 】

## 【 化 2 1 】





## 【 0 0 8 2 】

[式中、A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記と同意義を示し、 $R^7$ は、水素原子又はカルボキシル基の保護基を示し、  
\*を付した炭素原子に基づく立体配置は、S又はRを示す。

## 【 0 0 8 3 】

尚、上記スキームにおいて、一般式(2)を有する化合物がS配置である場合は、一般式(II)を有する化合物の立体配置はS配置であり、  
一般式(2)を有する化合物がR配置である場合は、一般式(II)を有する化合物の立体配置はR配置である。

## 【 0 0 8 4 】

$R^7$ の定義における「カルボキシル基の保護基」とは、有機合成において通常用いられるカルボキシル基の保護基を意味し、そのような基としては、好適には、前記「低級アルキル基」、前記「アラルキル基」等を挙げることができる。]

第6工程は、環状アミノ酸(2)とマロン酸誘導体(3)若しくはその反応性誘導体とを反応させてアミドモノエステル化合物(II)を製造する工程である。本工程においては、有機合成の分野で汎用されるアミド化反応を採用することができ、例えば、下記(a)、(b)及び(c)のように実施される。

(a)  $R^7$ が水素原子である場合、反応は、溶媒中、縮合剤の存在下、塩基の存在下若しくは非存在下に行なわれる。

## 【 0 0 8 5 】

使用される溶媒としては、ペンタン、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、s-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノールのようなアルコール類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドのような非プロトン性極性溶媒；アセトニトリルのような

ニトリル類；酢酸メチル、酢酸エチルのようなエステル類；水；又はそれらの混合溶媒を挙げることができる。

## 【 0 0 8 6 】

縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、又はN, N'-カルボニルジイミダゾールなどを挙げることができる。

## 【 0 0 8 7 】

使用される塩基としては、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；水素化ナトリウム、水素化リチウムのようなアルカリ金属水素化物；水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、ピコリン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセンのようなアミン類を挙げることができる。

## 【 0 0 8 8 】

反応温度は、通常、-20℃乃至150℃で行なわれるが、好適には0℃乃至100℃である。反応時間は、通常、10分間乃至48時間であり、好適には30分間乃至12時間である。

## 【 0 0 8 9 】

また、 $R^7$ が水素原子である場合には、化合物(3)を反応性誘導体に変換した後に、(c)に記載する方法に従って反応を実施することもできる。

(b)  $R^7$ がカルボキシル基の保護基（好適には、前記「低級アルキル基」又は前記「アラルキル基」）である場合、反応は、溶媒の存在下若しくは非存在下に加熱することにより達成される。

## 【 0 0 9 0 】

溶媒中で反応を行なう場合には、(a)に記載された溶媒と同様の溶媒を用いることができ、反応温度は、30℃乃至100℃であり、好適には、使用される溶媒の沸点の±5℃の範囲であることがこのましい。最適には、反応は、還流下

で反応液を加熱することにより実施される。

【0091】

溶媒を使用しない場合には、化合物(2)と化合物(3)とを混合し、これを加熱することにより反応を実施することができる。反応温度は、30℃乃至150℃であり、好適には、50℃乃至120℃である。

【0092】

反応時間は、通常、10分間乃至48時間であり、好適には30分間乃至12時間である。

(c) 化合物(3)の反応性誘導体を用いる場合、「反応性誘導体」とは、酸ハロゲン化物、混合酸無水物、活性エステル、活性アミドなどを示し、反応は、溶媒中、縮合剤の存在下、塩基の存在下若しくは非存在下に実施される。

【0093】

「酸ハロゲン化物」は、 $R^7$ が水素である化合物(3)とハロゲン化剤(例えば、チオニルクロリド、オキサリルクロリドなど)とを反応させることによって得ることができ；「混合酸無水物」は、 $R^7$ が水素である化合物(3)と酸ハロゲン化物(例えば、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチルなど)とを反応させることによって得ることができ；「活性エステル」は、 $R^7$ が水素である化合物(3)とヒドロキシ化合物(例えば、N-ヒドロキシコハク酸イミド、N-ヒドロキシフタル酸イミドなど)とを(a)で述べた「縮合剤」の存在下に反応させることによって得ることができ；「活性アミド」(例えば、Weinreb amide)は、 $R^7$ が水素である化合物(3)とN-低級アルコキシ-N-低級アルキルヒドロキシアミン(例えば、N-メトキシ-N-メチルヒドロキシアミンなど)とを(a)で述べた「縮合剤」の存在下に反応させることによって得ることができる。いずれも、通常の有機合成化学において汎用される反応条件を適用して実施される。

【0094】

溶媒、縮合剤及び塩基としては、(a)に記載した溶媒、縮合剤及び塩基を使用することができる。

## 【 0 0 9 5 】

反応温度は、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ で行なわれるが、好適には $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常、10分間乃至48時間であり、好適には30分間乃至12時間である。

上記において出発原料となる化合物(2)及び(3)は、それ自体公知の化合物であるか、公知の化合物から、公知の方法(例えば、Justin R. Harrison et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 3623-3631(1999)に記載されている方法等)に準じて処理することにより、容易に得られる化合物である。

上記各反応終了後、目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

## 【 0 0 9 6 】

例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

## 【 0 0 9 7 】

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化学社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

本発明の一般式(I)を有する化合物は、医薬品の合成中間体として有用であ

り、例えば、WO 00/00490に開示されている化合物の合成中間体として用いることができる。

以下に実施例及び比較例を挙げて、本発明について更に具体的に詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0098】

【実施例】

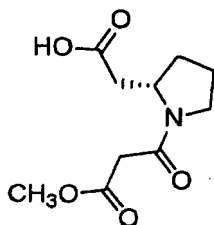
【0099】

【実施例1】 (S)-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロイン  
ドリジン-7-オンの合成

1) (S)-1-メチルマロニルホモプロリン

【0100】

【化22】



【0101】

(S)-ホモプロリン1.00g (7.74mmol)をジクロロメタン30mlに懸濁し、トリエチルアミン1.08ml (7.74mmol)を加えて、氷冷攪拌下メチルマロニルクロリド0.83ml (7.74mmol)を滴下し、同温度で15分間攪拌した。更に室温で30分間攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、水層に濃塩酸を加えてpHを2としてジクロロメタン：イソプロパノール=4：1の混合液で抽出した。有機層を水洗して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して標記の化合物1.42gを淡黄色粉末として得た（収率80%）。

【0102】

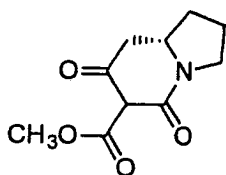
融点：142-144℃

$^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル( $500\text{MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:  
 4.40-4.38 (0.8H, m), 4.35-4.29 (0.2H, m), 3.76 (2.4H, s),  
 3.57-3.43 (3H, m), 3.42 (1.6H, s), 3.00 (0.8H, dd,  $J=16\text{Hz}$ ,  $4\text{Hz}$ ),  
 2.65 (0.2H, dd,  $J=16\text{Hz}$ ,  $4\text{Hz}$ ), 2.52 (0.2H, dd,  $J=16\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ),  
 2.46 (0.8H, dd,  $J=16\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ), 2.20-2.08 (1H, m),  
 2.07-1.92 (2H, m), 1.90-1.83 (1H, m)。

2) (8aS)-6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロインドリジン-5, 7-ジオン

【0103】

【化23】



【0104】

1) で得た (S)-1-メチルマロニルホモプロリン  $200\text{mg}$  ( $0.87\text{mmol}$ ) をテトラヒドロフラン  $6\text{ml}$  に懸濁し、カルボニルジイミダゾール  $156\text{mg}$  ( $0.96\text{mmol}$ ) を加えて室温で30分間攪拌した後、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン  $143\mu\text{l}$  ( $0.96\text{mmol}$ ) を加えて更に1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にジクロロメタンと1N塩酸水溶液を加えて分液した。有機層を水洗して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記の化合物  $183\text{mg}$  を淡黄色粉末として得た(収率: 定量的)。

【0105】

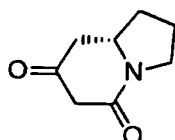
$^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル( $500\text{MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:  
 3.90 (3H, s), 3.76-3.69 (1H, m), 3.67-3.60 (1H, m),  
 3.53-3.44 (1H, m), 2.68 (1H, dd,  $J=17\text{Hz}$ ,  $4\text{Hz}$ ),

2.54 (1H, dd, J=17Hz, 13Hz), 2.30-2.23 (1H, m), 2.08-2.00 (1H, m),  
1.88-1.76 (1H, m), 1.70-1.56 (2H, m)。

3) (S) - 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロインドリジン  
- 5, 7-ジオン

【0106】

【化24】



【0107】

2) で得た (8a S) - 6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロインドリジン-5, 7-ジオン 183 mg (0.87 mmol) を 10% 酢酸水溶液 2 ml に溶解し、110℃で30分間攪拌した後、室温にまで冷却した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後、ジクロロメタン：イソプロパノール=4：1で抽出した。有機層を水洗して無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮して、標記の化合物 117 mg を淡褐色油状物として得た (収率 87%)。

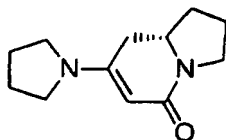
【0108】

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :  
3.89-3.81 (1H, m), 3.72-3.64 (1H, m), 3.60-3.53 (1H, m),  
3.27 (2H, dd, J=24Hz, 20Hz), 2.85 (1H, dd, J=17Hz, 3Hz),  
2.36-2.30 (1H, m), 2.29 (1H, dd, J=17Hz, 12Hz), 2.13-2.04 (1H, m),  
1.97-1.86 (1H, m), 1.72-1.62 (1H, m)。

4) (S) - 7 - (1-ピロリジニル) - 1, 2, 3, 5, 8, 8a-ヘキサ  
ヒドロインドリジン-5-オン

【0109】

【化 25】



【0110】

3) で得た (S)-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロインド  
リジン-5, 7-ジオン 117 mg (0.76 mmol) をエタノール 1.2 m  
l に溶解し、ピロリジン 128  $\mu$ l (1.53 mmol) を加えて室温で 5 分間  
放置した後、溶媒および過剰のピロリジンを減圧留去し、標記の化合物 160 m  
g を微黄色粉末として得た (収率: 定量的)。

【0111】

$^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:  
4.60 (1H, s), 3.70-3.58 (2H, m), 3.50-3.41 (1H, m),  
3.37-3.11 (4H, br.m), 2.62 (1H, dd,  $J=16\text{Hz}$ , 5Hz),  
2.30-2.14 (2H, m), 2.05-1.57 (7H, m)。

【0112】

本化合物は、下記条件の HPLC 測定において R 体の存在が認められず、光学  
純度は 99% ee 以上であることが確認された。

【0113】

HPLC 条件

カラム : CHIRALPAK OD (ダイセル化学工業 (株) 製、  
内径 0.46 cm、長さ 25 cm)

移動相 : n-ヘキサン/イソプロパノール = 90/10

流速 : 1.0 ml/min

温度 : 40°C

検出 : 254 nm (UV)

保持時間: S 体 27.23 分

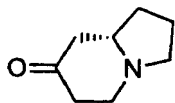
R 体 32.30 分。



5) (S)-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロインドリジン  
-7-オン

【0114】

【化26】



【0115】

4) で得た (S)-7-(1-ピロリジニル)-1, 2, 3, 5, 8, 8a-ヘキサヒドロインドリジン-5-オン 645 mg (3.13 mmol) をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、氷冷攪拌下に水素化リチウムアルミニウム 356 mg (9.39 mmol) を加えた。室温で一夜攪拌し、反応液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 1.44 ml を加えた後、エタノールを加え、不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー（溶媒；酢酸エチル）に付して標記の化合物 236 mg を微褐色油状物として得た（収率 54 %）。

【0116】

沸点：75-78℃/6 mmHg

$^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:  
 3.36-3.30 (1H, m), 3.19-3.13 (1H, m), 2.67-2.58 (1H, m),  
 2.55-2.50 (1H, m), 2.38-2.19 (5H, m), 2.02-1.93 (2H, m),  
 1.87-1.80 (1H, m), 1.59-1.50 (1H, m)。

【0117】

本化合物はシフト試薬を用いた  $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル測定 (W.H.Pirkle and D.J.Hoover, *Top.Stereochem.*, 13, 263(1982)に詳述) により、R体の存在が認められず、光学純度は 99% ee 以上であることが確認された。

[比較例]

[比較例 1] (S)-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロイン

ドリジン-7-オンの合成1) (S)-1-メチルマロニルホモプロリン エチルエステル

(S)-ホモプロリンの代わりに(S)-ホモプロリン エチルエステルを用いて、実施例1-1)と同様の反応を行ない、標記の化合物を無色油状物として得た(収率71%)。

【0118】

$^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

4.47-4.41 (0.8H, m), 4.34-4.27 (0.2H, m), 4.19-4.07 (2H, m),  
3.75 (2.4H, s), 3.53-3.42 (3H, m), 3.39 (1.6H, s),  
3.01 (0.8H, dd, J=16Hz, 4Hz), 2.59 (0.2H, dd, J=16Hz, 4Hz),  
2.47 (0.2H, dd, J=16Hz, 8Hz), 2.36 (0.8H, dd, J=16Hz, 8Hz),  
2.15-2.05 (1H, m), 2.03-1.89 (2H, m), 1.87-1.78 (1H, m),  
1.30-1.23 (3H, m)。

2) (S)-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロインドリジン-5, 7-ジオン

1) で得た(S)-1-メチルマロニルホモプロリン エチルエステル500mg (1.94mmol)をシクロヘキサン:トルエン=8:2混合液に溶解し、55wt%水素化ナトリウム188mg (4.27mmol)を加えて、95℃で3時間攪拌した。反応混合物中の不溶物を口取し、シクロヘキサンで洗浄した後、酢酸10mlに溶解して110℃で3時間攪拌した。反応後、実施例1-3)と同様に処理を行ない、標記の化合物140mgを淡褐色油状物として得た(収率47%)。 $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトルにより、本化合物が1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロインドリジン-5, 7-ジオンであることを確認した。

3) (S)-7-(1-ピロリジニル)-1, 2, 3, 5, 8, 8a-ヘキサヒドロインドリジン-5-オン

2) で得た(S)-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロインド

リジン-5, 7-ジオンを用いて、実施例 1-4) と同様に反応を行ない、標記の化合物を得た。<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトルにより、本化合物が 7-(1-ピロリジニル)-1, 2, 3, 5, 8, 8a-ヘキサヒドロインドリジン-5-オンであることを確認した。

【0119】

得られた化合物について、実施例 1-4) に記載の通りに HPLC を行なったところ、光学純度は 90% ee であることが確認された。

4) (S)-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロインドリジン-7-オン

3) で得た (S)-7-(1-ピロリジニル)-1, 2, 3, 5, 8, 8a-ヘキサヒドロインドリジン-5-オンを用いて、実施例 1-5) と同様に反応を行ない、標記の化合物を得た。<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトルにより、本化合物が 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロインドリジン-7-オンであることを確認した。

【0120】

得られた化合物について、実施例 1-5) に述べたのと同じ<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル測定を行なったところ、光学純度は 90% ee であることが確認された。

〔比較例 2〕 再結晶による (S)-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロインドリジン-7-オンの精製

1) 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロインドリジン-7-オンの (+)-ジトルオイル酒石酸塩の合成

WO 00/00490 の「Preparation 16, Step 1」に記載の方法により、1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロインドリジン-7-オンの (+)-ジトルオイル酒石酸塩を得た。

【0121】

この一部をとり、WO 00/00490 の「Preparation 16, Step 2」にしたがって、

1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロインドリジン-7-オン（フリー体）を得た。このフリー体について、実施例1-5）に述べたのと同じ<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル測定を行なったところ、S体/R体比は2/1（光学純度33% ee）であった。

## 2) 再結晶による精製

1) で得た1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロインドリジン-7-オンの（+）-ジトルオイル酒石酸塩を、種々の溶媒（メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、アセトニトリル、水、及びそれらの混合溶媒）を用いて再結晶し、上記S体/R体比の改善を試みたところ、イソプロパノール：水＝10：1混合溶媒で再結晶することにより、S体/R体比は82/18（光学純度64%）まで改善された。しかしながら、更に再結晶を繰り返しても、S体/R体比はそれ以上改善されなかった。

## 【0122】

### 【発明の効果】

環状アミノケトン化合物については、再結晶による精製が困難であり、ジエステル化合物を出発原料として用いている先行技術においては、得られる化合物の光学純度は90% ee程度であるが、モノエステル化合物を出発原料とする本発明の方法により、実質的に純粋な環状アミノケトン化合物を製造することができる。当該化合物は、医薬品の合成中間体として有用である。

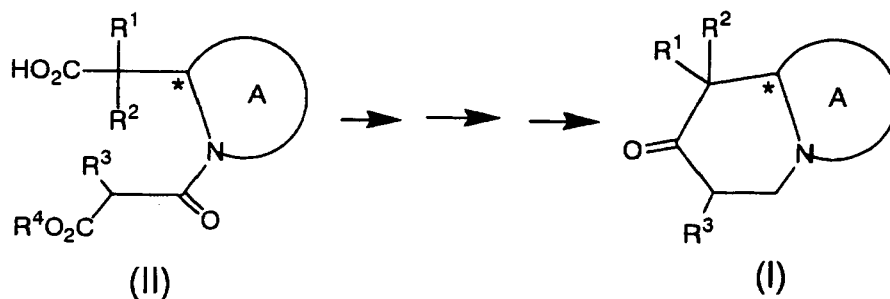
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 光学的に純粋な環状アミノケトン及びその製法を提供する。

【解決手段】 一般式 (I I) の化合物を用いた、一般式 (I) の化合物の製造方法：

【化 1】



[A : ヘテロサイクル環 ;  $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$  : 水素原子等 ;  $R^4$  : 保護基 ;

\* を付した炭素原子に基づく立体配置は S 又は R であり、一般式 (I I) の化合物の立体配置は、一般式 (I) の化合物の立体配置と同じ。]

【選択図】 なし。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2001-012881
受付番号	50100078367
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成13年 1月23日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成13年 1月22日
-------	-------------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001856]

1. 変更年月日 1990年 8月15日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号  
氏 名 三共株式会社